

Complicaciones neurológicas de la infección por virus del dengue

Neurological manifestation of dengue virus fever

Christian E. Melgar B., Guillermo González M.

RESUMEN

En este artículo se describe un caso con diagnóstico clínico y serológico (ELISA) de infección por el virus dengue, que presentó una variedad de complicaciones entre ellas las que involucran el sistema nervioso central. Los autores presentan las principales características relacionadas con el virus, su epidemiología, y las principales afecciones en el sistema nervioso central.

PALABRAS CLAVES: virus dengue, sistema nervioso central, complicaciones neurológicas.

Christian E. Melgar B., Guillermo González M. Complicaciones neurológicas de la infección por virus del dengue. *Acta Neurol Colomb* 2007;23:259-265).

SUMMARY

In this I articulate the case of a patient is described with I diagnose clinical and the ELISA technique of infection by the virus fever, who presents a variety of complications among them the ones that involve the central nervous system. The authors present the main characteristics related to the virus, their epidemiology, and the main affections in the central nervous system.

KEY WORDS: virus fever, central nervous system, neurological complications.

(Christian E. Melgar B., Guillermo González M. Neurological manifestation of dengue virus fever. *Acta Neurol Colomb* 2007;23:259-265).

INTRODUCCIÓN

El dengue hemorrágico representa una patología de consulta frecuente en el departamento del Huila, acarreado una marcada morbilidad y mortalidad en niños y jóvenes. Dentro de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, se puede documentar un grupo importante de complicaciones relacionadas con el virus dentro de las que se halla la afección del sistema nervioso central (1, 2).

Al relacionar la fisiopatología de la enfermedad con los hallazgos clínicos obtenidos en los pacientes prever las complicaciones más relevantes, que se relacionan con desenlaces fatales en los pacientes.

En este reporte de caso se evidencia una complicación poco frecuente del dengue en su variedad hemorrágica.

Presentación del caso. Paciente masculino de 22 años de edad, natural y procedente de Campoalegre (Huila), barrio La Clementina, que ingresó al servicio de urgencias del

Recibido: 11/05/07. Revisado: 15/05/07. Aceptado: 19/11/07.

Christian Ernesto Melgar Burbano Especialista Medicina Interna Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva, Huila. **Guillermo González Manrique M** Neurólogo, Profesor Asociado Programa Medicina Universidad Surcolombiana

Correspondencia : Dr. Guillermo González Manrique M. E-mail: neuronet@multiphone.net.co

Hospital Universitario de Neiva “Hernando Moncaleano Perdomo” el 27 de Mayo del 2005, por presentar cuadro clínico de cuatro días de evolución que inició con fiebre, escalofríos, cefalea, malestar general, astenia, dos días previos al ingreso dolor abdominal difuso y deposiciones diarreicas con moco de 3 - 4 por día, vómito, mayor compromiso del estado general y lipotimia, por lo cual consultó a primer nivel, en donde tomaron paraclínicos que mostraron leucopenia progresiva, con trombocitopenia. Ingresó hipotenso, en regular estado general, deshidratado, parótidas aumentadas de tamaño, adenopatías cervicales, corazón rítmico taquicárdico, hipoventilación bibasal, defensa abdominal, hepatomegalia dolorosa, dolor difuso a la palpación, llenado capilar 3-4 segundos, CH: recuento de glóbulos blancos: 4500 neutrófilos 90.6 por ciento linfocitos: hemoglobina: 11.4 hematocrito: 33.5 plaquetas: 9.000.

Valorado por el servicio de medicina interna se inició infusión de líquidos sin recuperar estabilidad hemodinámica, se adicionó dopamina a dosis altas y trasfusión de plaquetas, se propuso como etiología choque y posible miocarditis por dengue, por lo cual se remitió a la unidad de cuidados intensivos.

En UCI se inició manejo inotrópico por vía central, presentó deterioro respiratorio, desaturación que requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica, presentó cifras de azoados elevados con oliguria que mejoró con apoyo diurético. Se tomó primer ecocardiograma (28-mayo-05) que mostró fracción de eyección del 32 por ciento, dilatación leve del ventrículo derecho, hipoquinesia difusa de todas las paredes del ventrículo izquierdo, derrame pericárdico, sin endocarditis, se confirmó miocarditis. Se retiró sedación, presentando poca respuesta neurológica por lo que se consideró posible sangrado del sistema nervioso central. Se tomó TAC cerebral simple (05-jun-05) que mostró múltiples focos de sangrado, se descartó manejo neuroquirúrgico, se tomó nuevo ecocardiograma 07-jun-05 que mostró recuperación de la motilidad de todas las paredes ventriculares, con fracción de eyección 64 por ciento, se extubó el décimo día, con

episodios de desaturación, alteración de la conciencia y desequilibrio hidroelectrolítico. Tras posterior mejoría se trasladó a piso.

Ingresó a sala general - 09-jun-05 - donde se inició manejo, se tomó TAC cerebral de control, se inició soporte nutricional y terapia física. Fue valorado por neurología encontrando paciente afásico motor y sensitivo con movimientos incoordinados de sus extremidades, ROT ++/++++, sin signos meníngeos. En TAC cerebral se encontraron lesiones hemorrágicas pequeñas múltiples corticosubcorticales. Se solicitó EEG (14/06/05): de vigilia que mostró pérdida de los ritmos de fondo sin alteraciones focales ni actividad paroxística epileptiforme.

Serología dengue anticuerpos Ig M: 1.115. Positivo.

El paciente recibió tratamiento con LEV - Ion K, tazocín (UCI), ranitidina, clexane, terapia respiratoria, terapia física y ocupacional, nutrición enteral con Ensure®. La evolución fue favorable se dio salida el 19-jun-05 con los siguientes diagnósticos de egreso: hemorragia intracerebral, choque dengue hemorrágico resuelto, miocarditis por dengue en resolución, insuficiencia renal aguda resuelta, falla respiratoria resuelta, encefalopatía hipóxica, en la actualidad luego de rehabilitación el paciente no presenta discapacidad, desde su egreso no se registra actividad convulsiva y se reintegra a su formación académica.

DISCUSIÓN

El dengue es una infección de origen viral, cuyo agente etiológico es un arbovirus del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Se trata del arbovirosis más importante que afecta al ser humano (4).

Se han descrito diversas epidemias de dengue en las últimas décadas especialmente en los continentes asiático (India, Pakistán, este de China, Filipinas, sureste de Asia) y americano (Brasil y América Central) y en las islas del sur del Pacífico. Se estima que cada año contraen la fiebre del dengue de 50 a 100 millones de personas. En la actualidad existen cuatro serotipos diferentes de este arbovirus,

todos ellos circulantes en el continente americano (2). El principal vector es *Aedes aegypti*, un mosquito estrictamente urbano. Luego de la ingesta de sangre infectada, el mosquito transmite el virus tras ocho a doce días de incubación. No existe una transmisión directa. El período de incubación en el hombre dura seis días en término medio, y la transmisión ocurre durante la viremia, que comienza un día antes del inicio de la fiebre (síntoma inicial) y termina alrededor del sexto día de la enfermedad.

La infección por el virus del dengue produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que varían desde los casos asintomáticos hasta los cuadros hemorrágicos graves asociados a falla circulatoria. La clasificación según la OMS es Grado I: fiebre acompañada de síntomas constitucionales o inespecíficos, la única manifestación hemorrágica es la prueba positiva del torniquete. Grado II: la manifestación adicional a la anterior es la presencia de hemorragias espontáneas en piel o mucosas. Grado III: falla circulatoria, expresada en pulso débil y rápido, estrechamiento de la presión de pulso (menor de 20 mm de Hg) o hipotensión, con la presencia de piel fría, pegajosa e irritabilidad. Grado IV: choque profundo con presión arterial y pulso no detectable. Los grados III y IV constituyen el síndrome de choque por dengue. El caso expuesto ingreso en un grado III (2).

Desde un punto de vista clínico, se distinguen dos formas de presentación del dengue: la forma clásica y la hemorrágica. La forma clásica se caracteriza por la presencia de fiebre alta, cefalea, mialgias, astenia, artralgias, prurito, diarrea, aumento de las enzimas hepáticas y del hematocrito, plaquetopenia y leucopenia. La duración de este proceso agudo suele ser de cinco a siete días por término medio. El método más sensible para su diagnóstico es la detección del genoma viral mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, el método de ELISA para la detección de la IgM contra el virus del dengue es el más utilizado con fines epidemiológicos. En este paciente se encontró una serología dengue anticuerpos Ig M con resultado 1.115, positivo. La forma

hemorrágica tiene una presentación inicial indistinguible de la clásica, pero evoluciona con manifestaciones hemorrágicas, trombocitopenia grave, aumento de la permeabilidad capilar y choque hipovolémico. En el paciente se detectó una trombocitopenia de 9000 plaquetas y se detectaron manifestaciones hemorrágicas e inestabilidad hemodinámica.

Lo actualmente aceptado en la fisiopatología del dengue hemorrágico es que el rápido incremento en los niveles séricos de mediadores tales como el $TNF\alpha$, sTNFR, IL-2, IL-6, IL-8, PAF, $IFN\gamma$, C3a, C5a e histamina y el efecto sinérgico entre estas sustancias induce el mal funcionamiento del endotelio vascular lo que conduce al aumento en la permeabilidad vascular, al choque y a las alteraciones de la cascada de la coagulación que son las características fundamentales de la enfermedad (Figura 1).

Las alteraciones descritas anteriormente plantean tres grandes procesos que enmarcaran las manifestaciones clínicas.

PROCESO HEMODINÁMICO

La catástrofe en la génesis del síndrome de choque dengue hemorrágico (1) obedece a la liberación de mediadores y citoquinas mencionadas (TNF, PAF, histamina, etc.) su severidad está directamente relacionada con la respuesta del huésped y de allí la importancia del seguimiento cuidadoso (4). Este es el proceso que se encarga más que cualquier otro de la mortalidad y de otras complicaciones.

PROCESO HEMORRAGÍPARO

En cuanto a este aspecto, en algunas oportunidades puede ser el más prodrómico e indudablemente obliga a ser cuidadosos en su manejo pero es muy importante que recordemos que es un proceso transitorio y autolimitado; que requiere control estricto sobre todo en las formas de sangrado que puedan comprometer la vida como el digestivo y el del SNC como es el caso de nuestro paciente (Figura 2) (5).

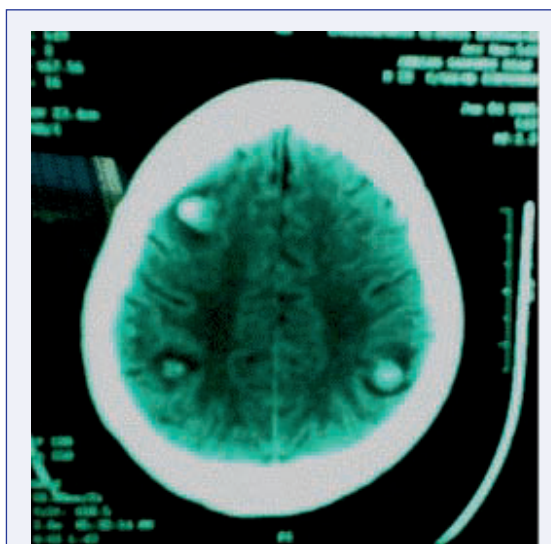
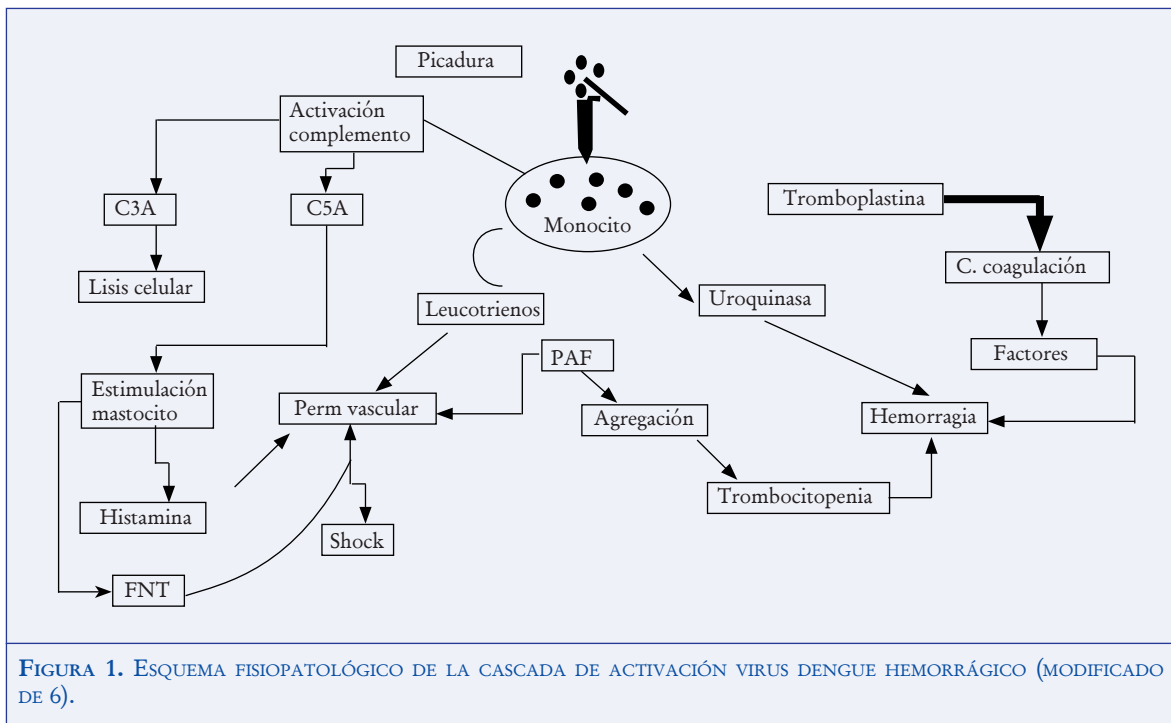


FIGURA 2. TAC CEREBRAL SIMPLE, EVIDENCIA LESIONES CORTICO-SUBCORTICALES HEMORRÁGICAS.

INMUNOSUPRESIÓN

Es importante en la medida en que nos ofrece un paciente lábil susceptible a desarrollar infecciones secundarias. En este caso el paciente desarrolló una neumonía asociada a la intuba-

ción que fue manejada con antibioticoterapia. Este proceso específicamente está relacionado en primera instancia con la respuesta del huésped y en segundo lugar con fenómenos relacionados con la capacidad trófica del virus y la posibilidad de usar también algunas células de la médula ósea como su blanco.

Los pacientes que desarrollan choque comienzan a manifestar alteraciones vasculares, fenómenos de franca alteración de la perfusión, hipotensión evidente y la trombocitopenia se hace mayor (5). Comienzan alteraciones ácido básicas y aparece el choque presentando en más del 10 por ciento de los casos, hemorragias gastrointestinales y en un menor porcentaje hematuria. Aunque algunos pacientes parecen letárgicos, se agitan y pasan rápidamente a una fase más profunda del choque. Esta fase crítica dura alrededor de 48 horas (6); algunos autores la relacionan con las concentraciones máximas de TNF y su receptor. Los pacientes en estado de choque se hallan en peligro de muerte si no se administra rápidamente el tratamiento adecuado y pueden pasar a una fase de choque profundo donde la presión sanguínea y el pulso se hacen imperceptibles. La mayoría de los pacientes se mantienen

conscientes hasta la fase terminal del choque, cuya duración es corta y el paciente puede fallecer o recuperarse después del tratamiento apropiado.

Existe una forma de eritema que identifica el inicio de la convalecencia el cual se ha descrito como una severa eritoderma con evidencia de lesiones petequiales que predomina en miembros y produce un gran prurito. Deja este rash unos espacios blancos y por ello se ha descrito como “islas blancas en el mar rojo”.

La hepatomegalia, el vómito y el abdomen doloroso a la palpación orientan hacia estados de fuga vascular; por ello son signos importantes en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con FDH/SSD.

Los derrames serosos son de tamaño variable incluso pueden ser masivos; es mas frecuente encontrarlos en hemitórax derecho y por ello deben buscarse de forma dirigida; la ascitis también es de volumen variable, sin embargo en estas ubicaciones la resolución es completa y no tarda más de 72 horas sin necesitar ningún tipo de intervención; otra cosa sucede con el derrame pericárdico el cual se hace presente de forma mas tardía entre el sexto y el octavo día de evolución, igualmente su resolución es más lenta.

En este paciente es posible que el choque prolongado haya originado un curso más complicado al que pueden sumarse intensas hemorragias, empobreciendo el pronóstico; los pacientes con hemorragia intracraneal pueden entrar en estado de coma. En el caso expuesto existe compromiso neurológico por secuelas de un proceso encefalopático difuso muy seguramente asociado a hipoxia y anoxia cerebral por el estado de choque prolongado. En el TAC cerebral se encuentran lesiones hemorrágicas pequeñas, múltiples corticosubcorticales en período de resolución que contribuyen al estado neurológico del paciente (Figura 3). El EEG es compatible con un proceso encefalopático difuso dado por pérdida de los ritmos de fondo sin alteraciones focales ni actividad paroxística epileptiforme.

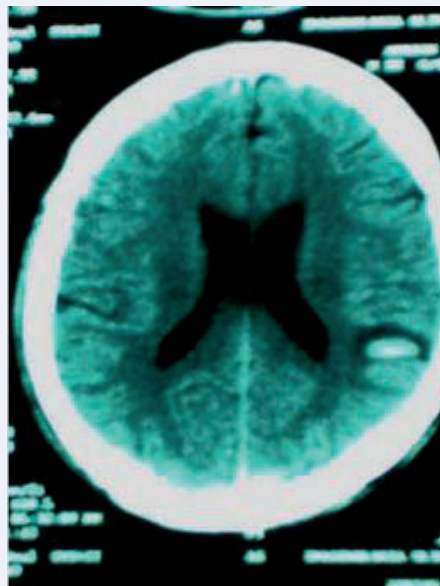


FIGURA 3. HEMORRAGIA CORTICAL

En algunos pacientes se han registrado alteraciones del sistema nervioso central tales como convulsiones, alteraciones de la conciencia, paresia transitoria con hiporreflexia y manifestaciones encefálicas. Generalmente en estos casos no hay alteración del líquido cefalorraquídeo y si existen son mínimas, no podemos olvidar que el virus dengue puede producir meningoencefalitis, estas alteraciones neurológicas pueden deberse a la capacidad neurotrópica de algunos serotipos del virus del dengue (3).

En algunos pacientes se pueden encontrar otras alteraciones poco usuales como son las afecciones cardíacas como la miocarditis, presente en nuestro paciente evidenciada por ecocardiograma que mostró aquinesia difusa de todas las paredes con fracción de eyección de 32 por ciento; otras alteraciones son la hepatitis fulminante, la disfunción renal y el coma (2).

Existen tres mecanismos propuestos para explicar la afectación del SNC por el virus del dengue: una encefalopatía inespecífica, una encefalitis aguda específica por el virus del dengue y una encefalitis posinfecciosa. Las manifestaciones neurológicas asociadas

a encefalopatía inespecífica incluyen cefalea, vértigo y somnolencia. Los casos de encefalitis aguda pueden cursar con estado confusional, letargia, disminución del nivel de conciencia, crisis convulsivas y meningismo. Entre los síndromes neurológicos tardíos se incluyen encefalitis posinfecciosa, SGB, síndrome cerebelar, mielitis transversa, mononeuropatía, polineuropatía, síndrome de hiperactividad y cuadros depresivos. Todas estas complicaciones neurológicas potenciales pueden surgir tanto en la fiebre del dengue como en la fiebre hemorrágica del dengue.

En Neiva (Huila-Colombia) (3) se realizó un estudio retrospectivo, cuyo objetivo fue revisar cuales eran las manifestaciones neurológicas del dengue y su evolución, encontrando que el 66 por ciento de los pacientes presentaron algún grado de compromiso neurológico, la manifestación más frecuente fue la cefalea presente en 143 casos, seguido del síndrome confusional en 41 pacientes, convulsiones en nueve y vértigo en seis. Se encontró también compromiso de otros sistemas en pacientes con manifestaciones neurológicas, los más afectados fueron el sistema gastrointestinal y respiratorio y en menor proporción el genitourinario.

En Tailandia un 18 por ciento de los niños que ingresaron en un hospital general con síntomas encefalíticos tenían una infección por el virus del dengue (7). En un estudio epidemiológico que se realizó en el sureste de Vietnam, un 4 por ciento de los pacientes internados por clínica de infección en el SNC estaban infectados por el virus del dengue. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron una disminución del grado de conciencia y crisis convulsivas. A pesar de que la infección por el virus del dengue cursa frecuentemente con alteración de la conciencia, no está claro si se debe a una invasión directa del SNC por el propio virus o si se trata de una complicación no específica de la infección por dengue. Otras complicaciones asociadas a la forma hemorrágica del dengue,

hiponatremia, edema cerebral, falla hepática y pseudo síndrome de Reye, pueden explicar esa encefalopatía asociada. La hemorragia intracraneal se ha postulado como una causa de coma en los pacientes con dengue hemorrágico.

En trabajos retrospectivos de casos de dengue fatal en Brasil se ha descrito la presencia de antígenos del virus del dengue en los cerebros sin informar el serotipo viral responsable. El serotipo 4, se detectó mediante inmunohistoquímica y PCR en el núcleo olivar inferior del bulbo y en la capa granular del cerebelo (6). Se han detectado la presencia de anticuerpos IgM contra el virus del dengue, tanto en la sangre como en el LCR de pacientes de Taiwán (4).

La aparición de nuevas epidemias de dengue, el riesgo potencial de exposición de los viajeros a este virus en el trópico (7) y el número mayor de emigrantes procedentes de áreas endémicas hacen que el dengue se considere dentro del diagnóstico diferencial de los pacientes afectados por una encefalitis aguda o un SGB, tanto en occidente como en los países de áreas tropicales.

Muy poco se sabe todavía sobre la verdadera incidencia de las complicaciones neurológicas que provoca la infección del virus del dengue. Igualmente, se desconoce el pronóstico funcional de los sujetos afectados, a pesar de que algunos autores relaten una buena evolución en la mayor parte de los casos, como en el nuestro. El dengue sigue siendo un grave problema de salud pública en varios países de Asia y América, como Colombia, donde se están realizando diversas estrategias de combate tendientes a limitar o erradicar el vector. Las campañas de educación, la ejecución de políticas acertadas por parte de los organismos de salud como son las campañas educativas, barridos sanitarios, fumigaciones intra domiciliarias y adecuado suministro de agua potable, la eliminación de esta entidad o por lo menos en evitar epidemias.

REFERENCIAS

1. A. Palma-da Cunha-Matta, S. Soares-Moreno, et al. Neurological complications arising from dengue virus infection. *Rev Neurol* 2004; 39: 233-7.
2. Salgado de Panqueba D. Dengue Hemorrágico Una Puesta al Día, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. USCO; 2003: 26 - 28.
3. Gonzalez G, Benavides A, Fernández J. Manifestaciones Neurológicas del Dengue. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria* 2003; 41 :18 - 19.
4. Guzmán M, Kourí G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *Journal of Clinical Virology* 2003; 27: 1-13.
5. Jiang Z, Tang X, Xiao R, et al. Dengue virus regulates the expression of hemostasis-related molecules in human vein endothelial cells. *J Infect* 2007; 55: 39 - 42.
6. Guzmán M, Kourí G. Dengue: an update. *The Lancet Infect Disease* 2002; Vol 2 : 22 - 23.
7. Cardoso MJ. Dengue haemorrhagic fever: questions of pathogenesis. *Infect Disease* 2002; 13: 45- 47.